Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

SZINTIGRAPHISCHE PERFUSIONSUNTERSUCHUNGEN BEI DER RATTE NACH MIKROANASTOMOSE UND BESTRAHLUNG DER ARTERIA CAROTIS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS BROSCH
aus Ulm/Donau

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0086

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

SZINTIGRAPHISCHE PERFUSIONSUNTERSUCHUNGEN BEI DER RATTE NACH MIKROANASTOMOSE UND BESTRAHLUNG DER ARTERIA CAROTIS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS BROSCH
aus Ulm/Donau

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Schmelzle
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern in

Dankbarkeit gewidmet

Mein Dank gilt all denjenigen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit Unterstützung gewährt und Verständnis entgegengebracht haben, insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Schmelzle für die Überlassung des Themas und für die Ausführung der mikrochirurgischen Anastomosen und Herrn Priv. Doz. Dr. med. L. Ahlemann für seine fachkundigen Ratschläge und seine Bemühungen bei der Durchführung der Bestrahlungen und der nuklearmedizinischen Untersuchungen. Herrn Dr. med. M. Panagiotidis möchte ich hier für seine Unterstützung bei der Textverarbeitung meinen besonderen Dank aussprechen. Für die treusorgende Pflege der Versuchstiere sei an dieser Stelle Frau Adelheid Munz ganz herzlich gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung.....5

2. Material und Methoden

2.1. Tiere und Tierhaltung.....6

2.2. Narkose.....6

2.3. Anastomose.....8

2.4. Bestrahlung.....12

2.5. Hirnperfusionsszintigraphie.....15

2.6. Angiographie.....20

2.7. Histologie.....20

3. Ergebnisse

3.1. Morphologie.....21

3.2. Szintigraphie.....24

3.3. Angiographie.....38

4. Diskussion.....43

5. Zusammenfassung.....47

6. Literaturverzeichnis.....49

7. Lebenslauf.....52

1. Einleitung

Durch die Einführung der modernen Strahlen- und Polychemotherapie zur Behandlung maligner Tumoren im Mund- und Kieferbereich ist es gelungen, die längerfristige Überlebenschance der Patienten zu verbessern. Daraus ergibt sich, daß eine operative Therapie nicht mehr nur in einer palliativen und erheblich verstümmelnden Tumorresektion mit Hemi- oder Mandibulektomie bestehen kann, sondern im Hinblick auf funktionelle und aesthetische und nicht zuletzt soziopsychologische Aspekte eine Wiederherstellung des zerstörten Gesichtsschädels versuchen sollte (SPIESSL, 1983; WALTER, 1983).

Die Fortschritte der Mikrovaskularchirurgie zeigen, daß die Transplantation nicht bestrahlten Gewebes in das bestrahlte Gebiet die Heilungschancen verbessert (RIEDIGER und SCHWENZER, 1980).

Es war Ziel der vorliegenden Arbeit aufzudecken, inwieweit die Bestrahlung Gefäße, die zum Anschluß der Transplantate in ihrem neuen Bett benutzt wurden, negativ beeinflußt, inwieweit also die Bestrahlung eine Kontraindikation für die Mikrovaskularchirurgie bedeuten könnte und demzufolge durch andere Methoden zu ersetzen wäre.

2. Material und Methoden

2.1. Tiere und Tierhaltung

Zur Durchführung der Versuche wurden junge und alte Ratten mit einem Gewicht bei der Operation um 200 bis 300 bzw. 400 bis 500 g der Bezeichnung "WISTAR SPF" der Süddeutschen Versuchstierfarm Tuttlingen verwendet. Die untersuchten Halsschlagadern dieser Tiere haben ein Kaliber von ca. 0,5 bis 1 mm. Die Tierhaltung erfolgte in transparenten Macrolon^{R}-Käfigen im Format 20 x 30 cm einzeln oder zu zweien. Bei zwei Tieren im Käfig wurden zum Zweck der Kennzeichnung an den Ohrmuscheln Metallclips angebracht, nachteilig ist hier aber, daß die Clips im Laufe der Zeit von den Tieren weggebissen werden bzw. herausgranulieren. Eine dauerhaftere Markierung ließ sich durch Einkerben der Ohrmuschel erzielen. Diese Maßnahmen wurden im Rahmen anderer Eingriffe immer in Narkose durchgeführt.

Wasser und Futter stand den Tieren ad libitum zur Verfügung, als Futter wurde konfektioniertes, speziell für Ratten hergestelltes Trokkenfutter (Altromin^{R}) verwendet. Zur Verhinderung von Wundheilungsstörungen, die sich störend auf das Experiment auswirken können und daneben die postoperative Letalität erhöhen, wurde eine möglichst ausreichende Hygiene angestrebt (Aseptische Operationstechnik, Stallhygiene).

2.2. Narkose

Zur Durchführung der verschiedenen Eingriffe und Untersuchungen wurden verschiedene Methoden zur Sedierung und Relaxierung angewendet. Vor der operativen Narkose wurden die Tiere zur Sedierung in ein Glasgefäß gesetzt, in dessen doppeltem Boden sich ein mit Diäthyläther getränktes Mullläppchen befindet. Nach etwa einer Minute folgt

die intraperitoneale Injektion von Nembutal^{R} *, 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Dies ergibt eine Konzentration von 30 mg/ml; von dieser Lösung werden 2 ml pro Kilogramm Körpergewicht appliziert. Zur Unterstützung dieser nur relativ kurz wirkenden Narkose wird während des Eingriffes ein kleines Becherglas mit einem äthergetränkten Wattebausch vor die Nasenöffnung der Ratte gelegt. Durch die Variation des Abstandes läßt sich die Tiefe der Narkose und die Relaxation gut steuern, diese Steuerbarkeit ist wegen der Dauer der Operation und zur Unterdrückung von Abwehrreflexen aufgrund des starken Schmerzreizes erforderlich.

Alle übrigen Untersuchungen erfolgten mit einer subcutanen und intraperitonealen Injektion einer Evipan^{R} **-Lösung (20 mg/ml, 1 ml pro 100 g Körpergewicht). Durch die Depotwirkung des subcutan applizierten Barbituratanteils ließ sich die Dauer der Anaesthesie in einem gewissen Rahmen steuern, der intraperitoneale Anteil trug zum rascheren Wirkungseintritt bei. Die szintigraphische Untersuchung erforderte einen venösen Zugang, hierzu wurde eine feine Kanüle*** in eine der Schwanzvenen geschoben; über diesen Zugang kann bei Bedarf bis zu 0,3 ml der oben beschriebenen Evipan^{R}-Lösung langsam nachgespritzt werden (cave Atemdepression), dabei kam es häufig zu einem deutlichen Exzitationstadium mit Kloni. Auch eine Toleranzentwicklung gegenüber dem Barbiturat mit einer Verdoppelung der benötigten Schlafdosis wurde beobachtet.

---

* Nembutal, Fa. Abbott

** Evipan-Natrium, Fa. Bayer, Leverkusen

*** Butterfly Nr.23, Fa. Abbott Ireland Ltd.

2.3. Anastomose

Der Eingriff erfolgt in Rückenlage mit Fixation des Kopfes und der Extremitäten auf einer Korkplatte. Nach der sorgfältigen Rasur und Desinfektion des Halses wird der Hautschnitt links über dem M. sternocleidomastoideus, etwa 3 cm lang, geführt. Nach Durchtrennung und Resektion desselben und nach Entfernung der Glandula submandibularis werden die über der Halsgefäßscheide liegenden Weichteile stumpf abpräpariert und zur Seite gedrängt. Jetzt wird ein Wundsperrer eingesetzt. Die mittlere Halsfaszie wird scharf durchtrennt, nun liegt die Arteria Carotis und die sie begleitenden Strukturen frei. Es folgt das Abpräparieren der Adventitia auf einer Strecke von etwa 10 mm, diese ist thromboplastisch und sollte bei der Anastomose auf keinen Fall in das Gefäßlumen zu liegen kommen, da sonst die thrombotischen Komplikationen zunehmen. Danach wird die A. carotis in den Microvascularclamp-Approximator nach ACLAND (1972) eingespannt (Abb.2.1.) und mit der Mikroschere scharf durchtrennt.

Operationstaktische Zeichnungen nach eigenen Beobachtungen sowie nach Vorlagen aus RIEDIGER, 1980; BIEMER und DUSPIVA 1980 und HÖLTJE, 1980.

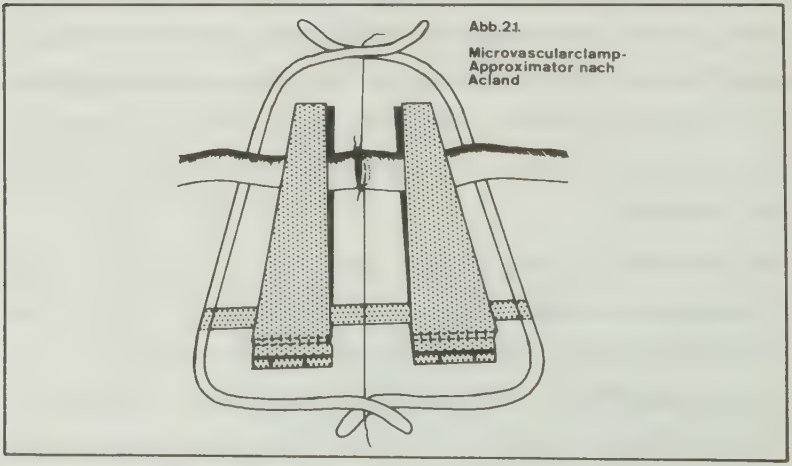

Abb.2.1.
Microvascularclamp-Approximator nach Acland

Anschließend erfolgt die Spülung der Gefäßstümpfe mit heparinisierter Kochsalzlösung, mit der auch während der Naht das Gefäß ständig feucht gehalten werden muß, um ein Austrocknen zu verhindern. Bei Vorliegen einer spastischen Kontraktion des Gefäßes kann mit 2% Xylocainlösung entgegengewirkt werden.

Als Nahtmaterial diente 10/0 monofiles Nylon*, armiert mit einer 3/8-Kreis-Rundkörpernadel. Die Anastomose wird nach der von COBBETT 1967 angegebenen Methode durchgeführt: Zunächst Anlegen zweier Haltefäden bei 0° und bei 120°, die am Approximator eingespannt werden (eccentric biangulation technic, Abb. 2.2.1 + 2.2.2)

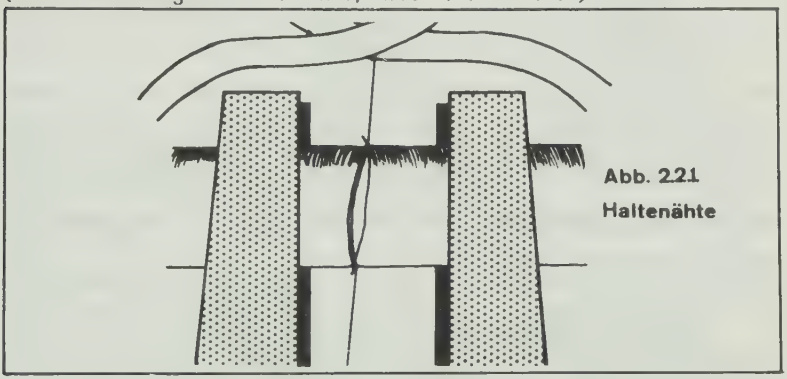

Abb. 2.2.1
Haltenähte

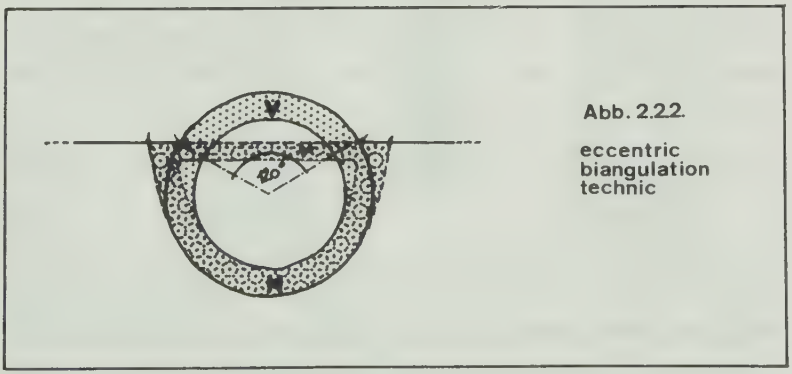

Abb. 2.2.2
eccentric biangulation technic

* Fa. Dr. Hammer

Dadurch kommt es zu einer Spannung der Gefäßvorderwand und einem Durchhängen der Hinterwand, was verhindern soll, daß bei der Naht der Vorderwand die Intima jener mitgefaßt oder verletzt wird. Nach der Naht der Vorderwand mit Einzelknopfnähten (RIEDIGER, 1980) mit möglichst konstanten Abständen zueinander (Abb.2.2.3.) ...

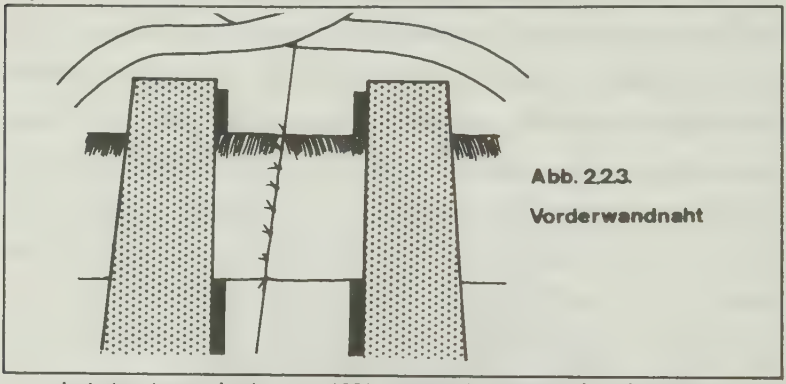

Abb. 2.2.3.
Vorderwandnaht

... wird der Approximator um 180° gewendet, sodaß die Hinterwand nach oben zu liegen kommt. Aus dieser Sicht läßt sich auch das Lumen mit der Vorderwandnaht beurteilen (Abb.2.2.4.)

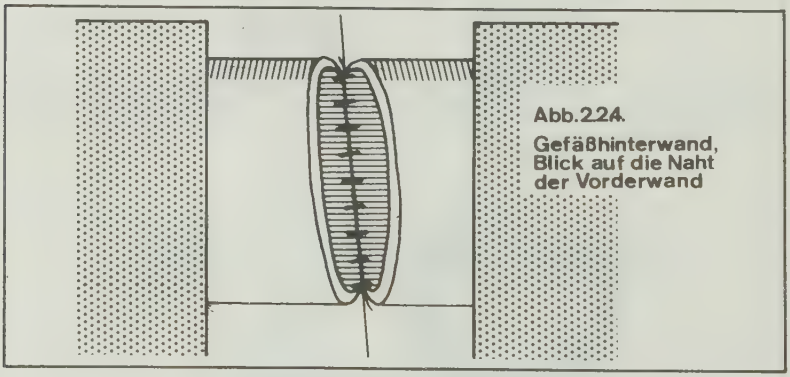

Abb.2.2.4.
Gefäßhinterwand, Blick auf die Naht der Vorderwand

Nun wird auch die Hinterwand verschlossen, wobei die Nadel durch Media und Intima geführt wird. Das Fassen der Gefäßwand mit Pinzetten oder Klemmen im Bereich der Anastomose ist wegen der Traumatisierung der Intima und der damit verbundenen Gefahr der Thrombosierung zu

unterlassen. Hiernach werden die Approximatorklemmen geöffnet, zuerst die distale, wobei das mit geringem Druck einströmende Blut die noch im Lumen befindliche Luft entweichen läßt. Hierbei entsteht aus den Stichkanälen eine Blutung, die beim Anlegen einer Siliconmanschette mit einer Klemme sistiert (Abb.2.3.).

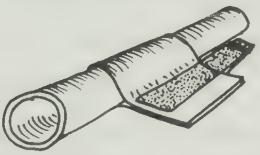

Abb.2.3.

Jetzt kann auch die proximale Klemme geöffnet und der Blutstrom freigegeben werden. Anschließend erfolgt der schichtweise Verschluß der Halsweichteile mit 6/0 Vitalene*, die Hautnaht mit 5/0 Prolene*. Das zur Mikroanastomose verwendete Mikroskop ist das OPMI-1**. Das Instrumentarium*** enthält zwei gerade und eine abgewinkelte Mikropinzette, eine Dissektionsschere mit gebogenen und eine Adventitiaschere mit geraden und spitz zulaufenden Schneiden. Daneben der Nadelhalter nach dem "Penholder"-Prinzip für besonders atraumatisches Vorgehen und die bereits erwähnten Approximatorklemmen nach Acland, deren Druck auf das Gefäß so bemessen ist, daß ein Endothelschaden mit seinen nachfolgenden Komplikationen nicht zu befürchten ist. Eine postoperative Heparinisierung der Versuchstiere wurde nicht durchgeführt.

---

* Nahtmaterial der Fa. Ethicon, Norderstedt

** OPMI-1 der Fa. Zeiss, Oberkochen

*** Operationsbesteck: Fa. Dumont & Fils, CH; Fa. Schnitzer S&T

2.4. Bestrahlung

11 Tiere wurden postoperativ mit Dosen von 20 und 30 Gy bestrahlt (Abb.2.4.), bei 15 Tieren erfolgte die Bestrahlung praeoperativ, wobei auch Strahlendosen von 40 Gy zur Anwendung kamen (Abb.2.5.). Als Bestrahlungsgerät stand ein Linearbeschleuniger mit 10 MeV Anodenspannung* zur Verfügung. Bei allen Bestrahlungen wurden die Narkosen in der unter 2.2. beschriebenen Weise vorgenommen. Eine fraktionierte Bestrahlung, wie sie unter klinischen Bedingungen durchgeführt wird, kam hier nicht in Frage, da durch die täglichen Narkosen bei den Versuchstieren eine zu hohe Letalität zu erwarten gewesen wäre.

Die Gesamtdosis bei 20 Gy als einzeitig verabreichte Dosis errechnet sich nach der NSD-Formel als die gleiche, wie sie sich bei der fraktionierter Bestrahlung in 35 Sitzungen à 2 Gy (7 Wochen, 5 Bestrahlungen pro Woche) ergibt (ELLIS 1968, REVERS und HASMANN 1975). Diese Dosis entspricht also derjenigen, die bei der klinischen Therapie bei oropharyngealen Karzinomen zur Anwendung kommt (LINDNER und BREIT, 1983). Analog dazu sind die darüberhinaus verwendeten Strahlendosen (30 Gy einz.= 105 Gy frakt., 40 Gy einz.= 140 Gy frakt.) zu werten. Solch hohe Strahlendosen sind jedoch in der Strahlentherapie nicht gebräuchlich.

Bestrahlt wurde jeweils die linke Seite des Halses von der oberen Thoraxapertur bis zur Schädelbasis, wobei die Tiere in Bauchlage gelagert waren (dorso-ventrales Stehfeld). Die Arteria carotis verläuft hier in einer Tiefe von 1 bis 1,5 cm, was bei der Errechnung der Gesamtstrahlendosis mitberücksichtigt worden ist.

---

* LINAC, CHF MÖLLER / PHILIPS

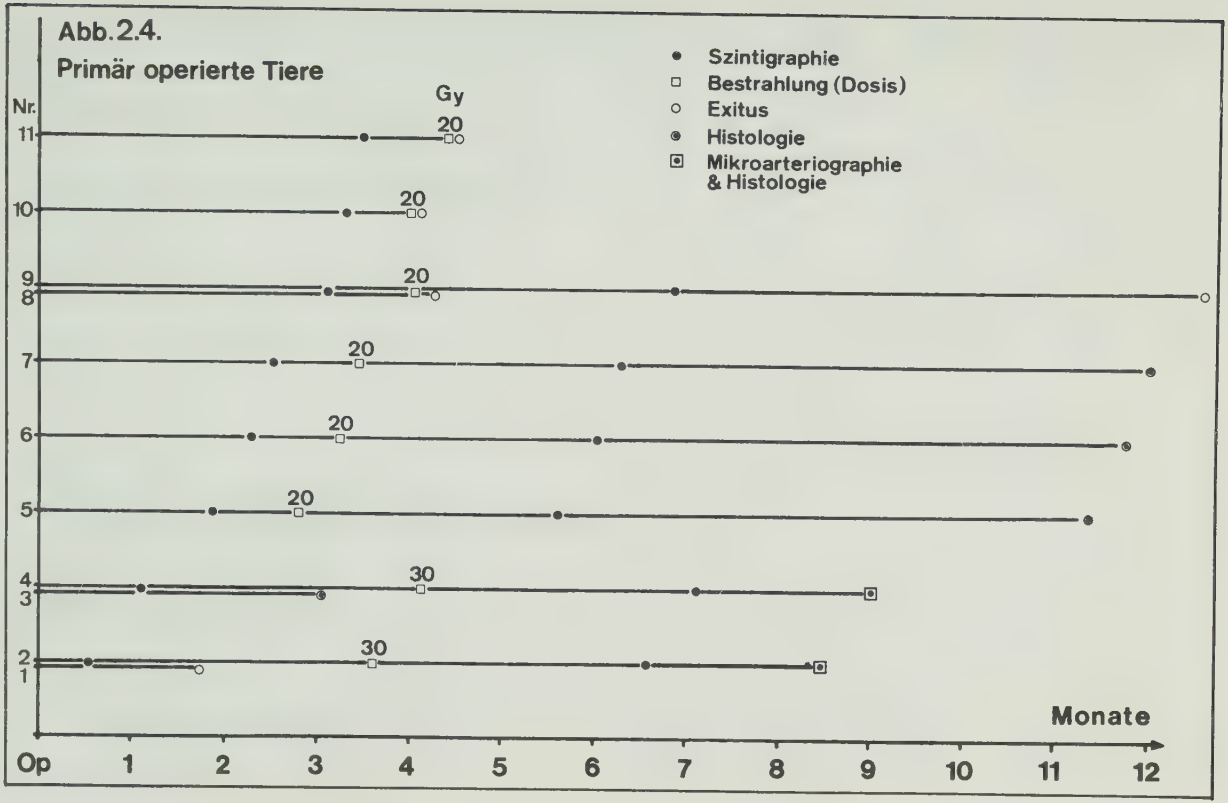
Abb. 2.4.
Primär operierte Tiere
Szintigraphie
Bestrahlung (Dosis)
Exitus
Histologie
Mikroarteriographie & Histologie
Nr.
Gy
11
20
10
20
9
8
20
7
20
6
20
5
20
4
3
30
2
1
30
Monate
Op
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

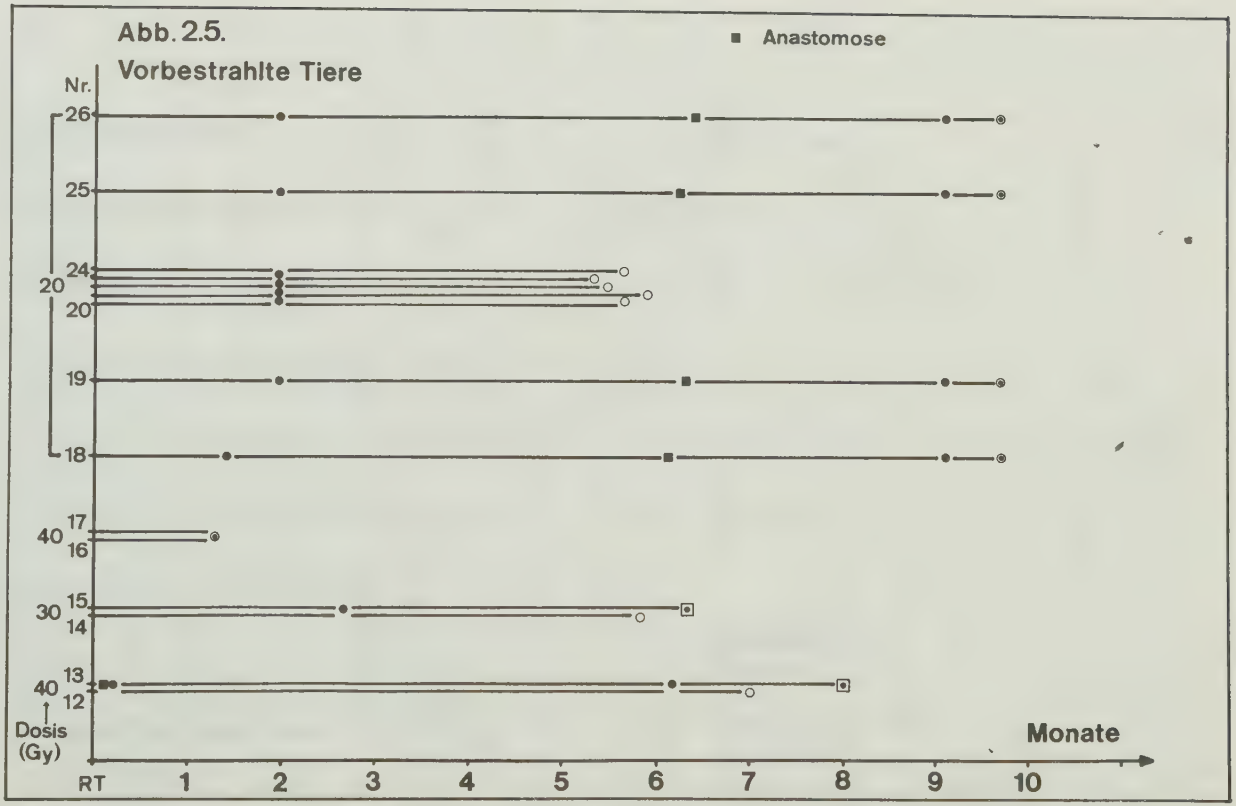
Abb. 2.5.
Vorbestrahlte Tiere
Anastomose
Nr.
26
25
20
24
20
19
18
40
17
16
30
15
14
40
13
12
Dosis (Gy)
RT
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Monate

Die Größe des Bestrahlungsfeldes betrug 30 x 40 mm, zur Erzielung eines ausreichenden Aufbaueffektes wurde eine 2 cm starke Plexiglasplatte in den Strahlengang direkt über das Bestrahlungsfeld gelegt, da der Linearbeschleuniger sein Maximum erst in einer Tiefe von ca. 18 mm erreicht. Den Aufbaueffekt durch die Plexiglasplatte mitgerechnet wurde eine Herdtiefe von 35 mm angenommen.
Der Focus-Herd-Abstand betrug 90 cm, es wurde mit einer durchschnittlichen Dosisleistung von 3,5 Gy/min bestrahlt. Da die Behandlung der in der Einleitung erwähnten Patienten mit γ-Strahlen erfolgt, wurden auch in diesem Versuch statt der prinzipiell auch möglichen Elektronenstrahlen hochenergetische Röntgenstrahlen angewendet. Allerdings wird bei der klinischen Therapie zur Verringerung der unerwünschten Strahlenwirkungen in aller Regel eine Gegenfeldbestrahlung durchgeführt, was im vorliegenden Versuch für die strahlenbedingten Gefäßveränderungen nicht relevant sein dürfte.

2.5. Hirnperfusionsszintigraphie

Nach der bereits erwähnten Punktion einer Schwanzvene mittels einer Butterfly^{R}-Kanüle erfolgte die Vorbereitung der Gammakamera* und des Aufnamerechners** mit der Eingabe der Daten des Versuchstieres. Anschließend wurde das Isotop ^{99m}Tc aus dem Generator*** eluiert und an Zinnfluorid**** gebunden. Pro Untersuchung wurden etwa 111 bis 185 MBq in 0,3 ml Lösung gegeben. Darauf wird die vorbereitete

---

* Picker DynaCamera 4/15 mit "Pinhole"-Kollimator

** pdp 11 digital equipment int. ltd. galway ireland

*** Technetiumgenerator Tecegen^{R}, Behringwerke-Hoechst

**** Amerscan Technetium tin colloid, Fa. Amersham-Buchler

Ratte gelagert und das Isotop als Bolus injiziert, etwas physiologische Kochsalzlösung wegen des Totraumes im Schlauch nachgespritzt und bei Erscheinen der Aktivtät im Thorax (auf dem Monitor sichtbar) die Aufnahme gestartet. Bei der Aufzeichnung werden 74 Bilder bei 2 Bildern pro sek auf einer Magnetplatte gespeichert; während dieser Zeit muß der Kopf des Versuchstieres absolut ruhig liegen, da jede Änderung der Kopfhaltung den Verlauf der Zeit-Aktivitätskurve nachhaltig beeinflußt. Zu achten ist auch darauf, daß der Beginn der Einstromphase in die Halsgefäße nicht versäumt wird. Während der Aufzeichnung lassen sich bereits vom Monitor statische Aufnahmen in Serie anfertigen, die Auflösung reicht in manchen Fällen zur Erkennung des Gefäßverlaufs im Halsbereich und evtl. sogar von stärkeren Seitenunterschieden im Bereich der Gefäße und der Hemisphären.

Die Auswertung der Aufzeichnung erfolgte anhand eines Programmes für dynamische Hirnstudien*, wobei durch Markierung einzelner Abschnitte der Arteria carotis und der Hemisphären (sog. regions of interest - ROI) die durchblutungsabhängige Verteilung der Aktivität in ihrem zeitlichen Verlauf und ihrer Intensität im Vergleich zwischen linker und rechter Seite ausgemessen wird. Aus dieser Verlaufbeobachtung errechnet der Computer getrennt für jede Seite mehrere Parameter und bildet die Quotienten links : rechts. Die oben erwähnte Markierung der Gefäßprovinzen erfolgt unter Sicht auf dem Monitor durch einen sog. "Joystick", dabei werden Kästchen der Kantenlänge 5 x 5 Bildeinheiten (BE) über den proximalen Abschnitt der A. carotis (CAR), den distalen Abschnitt vor der Bifurkation (MCA) und größere Kästchen der Kantenlänge 7 x 17 BE über die Hemisphären gelegt.

---

* PHILIPS NPS, CHF MÜLLER

In diesen ROI wird nun die Verteilung der Aktivität entlang der Zeit ermittelt und als Kurven für CAR, MCA und HEM dargestellt. Diese werden, wie die berechneten Parameter auf Folien dokumentiert.

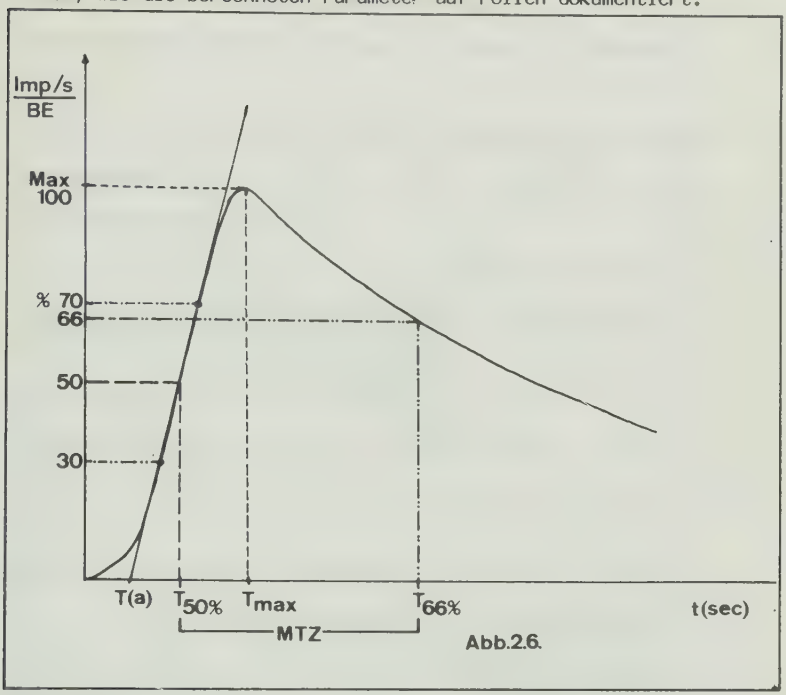

Abb.2.6.

Die Berechnung der Parameter erfolgt nach Maßgabe folgender Rechenvorschriften (Abb.2.6.):

Ankunftszeit (t_a): Durch die beiden Punkte des ansteigenden Astes, welche 30% und 70% des Maximums entsprechen wird eine Gerade gelegt; der Schnittpunkt mit der Zeitachse ergibt die Ankunftszeit in Sekunden.

Arterielle Phase(t_{art}): Zeitdifferenz zwischen Ankunftszeit in der Hemisphäre und der Ankunftszeit in der Carotis

Mittlere Transitzeit (MTZ): Die MTZ wird aus den MCA und den HEM gewonnen und errechnet sich aus der Zeitdifferenz

zwischen $T_{50\%}$ des ansteigenden Astes und $T_{66\%}$ des abfallenden Astes.

Mittlerer Plateauwert: Integral über der Hemisphärenkurve zwischen den Zeiten t=40 sec und t=60 sec dividiert durch die Zeitdifferenz.

In einem weiteren Programm wird auf ähnliche Weise die sog. Relative Perfusionsleistung bestimmt, hierbei legt man nur über die Hemisphäre jeweils eine große ROI. Es werden nun wieder Zeit-Aktivitäts-Kurven gebildet und folgende Parameter berechnet (Abb.2.7.):

Maximum-Verhältnis (1): rechtes Maximum dividiert durch linkes Maximum.

Mittlere Rate (2): berechnet sich aus dem Quotienten (B rechts : B links); B ist der Quotient aus dem Integral der Kurve von t_0 bis t_{max} und der Differenz aus t_{max} und t_0; Einheit: Impulse : BE x sec.

Relative Perfusionsleistung (3): besonders sensitiver Parameter, Normwert (lt. PHILIPS): 0,8 - 1,2

Quotient aus dem Integral t_0 bis t_{max} der Kurve, die als erste ihr Maximum erreicht und dem Integral der langsameren Kurve von t_0 bis zum t_{max} der schnelleren Kurve. Bei Zeitgleichheit wird das Verhältnis (re : li) der Integrale von t_0 bis t_{max} berechnet.

Anmerkung: Das normalerweise in der Leber-Milz-Szintigraphie verwendete Zinnfluorid kommt hier zur Anwendung, da das Isotop ^{99m}Tc, an Zinnfluorid gebunden nach der ersten Leberpassage durch das RES von Leber und Milz sehr schnell aus dem strömenden Blut eliminiert wird und das Versuchstier somit kurzfristig zu einer erneuten Untersuchung zur Verfügung steht, ohne daß die sich im Körper befindende Aktivität störenden Einfluß auf die Untersuchung nimmt.

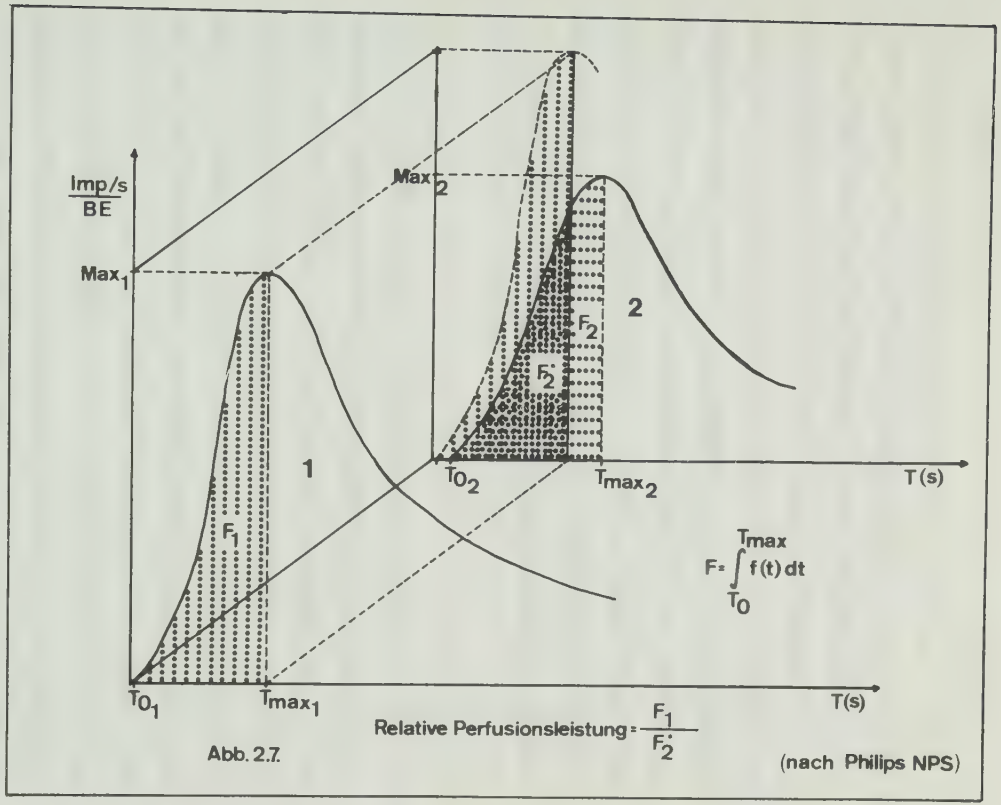
Imp/s
BE
Max1
Max2
1
2
F1
F2
F2'
To1
Tmax1
To2
Tmax2
T(s)
T(s)
F = ∫ f(t) dt
Tmax
To
Relative Perfusionsleistung = F1 / F2'
(nach Philips NPS)

Abb. 2.7.

2.6. Angiographie

Bei jeweils zwei Tieren aus jeder Gruppe (siehe Abb. 2.4. + 2.5.) wurden am Ende des Beobachtungszeitraumes Röntgenkontrastdarstellungen der Halsgefäße angefertigt, ebenso bei zwei nicht behandelten Tieren. Zu diesem Zweck wurden die Tiere in eine tiefe Barbituratnarkose gelegt (Evipan^{R}, 40 mg pro 100 g KG), anschließend über einen abdominalen Zugang die Aorta abdominalis mit einer Butterfly-Kanüle punktiert und das arterielle Gefäßsystem retrograd mit $BaSO_4$* gefüllt. Die Aufnahmen wurden mit Weichstrahltechnik (35 kV, 1,6 sek) an einem Mammographiegerät durchgeführt; praktisch war hierbei die vorhandene Applanationseinrichtung zur Fixierung der Lage des Tieres.

2.7. Histologie

Bei dreizehn Tieren wurde unmittelbar postmortal Material für die histologische und elektronenmikroskopische Untersuchung gewonnen. Über denselben Zugang wie bei der Anastomose wurden beide Carotiden entnommen und in 4% Paraformaldehyd fixiert. Zur Einbettung in Araldit^{R} für Semi- und Ultradünnschnitte mußten die Gefäße in Längen von etwa 5 mm zugeschnitten werden, dabei wurde jeweils von der linken A. carotis ein Präparat der Anastomose (a), eines aus dem proximal liegenden Gefäßabschnitt (b) und ein Stück der rechten, nicht bestrahlten Carotis (c) einzeln eingebettet. Die weitere Aufarbeitung und die histologischen und elektronenoptischen Befunde werden in einer zusätzlichen Arbeit erscheinen (HILLER, P., in Vorbereitung).

---

* Micropaque^{R}, Nicholas GmbH

3. Ergebnisse

3.1.1. Morphologie nach Bestrahlung

Bei den Tieren, die mit einer Einzeit-Dosis von 20 Gy bestrahlt wurden, ließen sich bei der Operation keine makroskopischen Veränderungen nachweisen. Nur in einzelnen Fällen kam es vorübergehend zu einer diskreten Dermatitis mit leichter Rötung der Haut im Bestrahlungsgebiet und zu einer Ausdünnung der Behaarung. Die anatomischen Verhältnisse im Bereich des Operationssitus wurden unverändert vorgefunden.
Nach der Bestrahlung mit 30 Gy kam es in fast allen Fällen zu einer mittelgradigen Dermatitis, zu der sich innnerhalb von 1 bis 2 Wochen ein vollständiger Haarausfall gesellte, der sich streng an die Grenzen des Bestrahlungsgebietes hielt und nach einigen Wochen wieder durch spärlichen Bewuchs ersetzt wurde. Auch bei diesen Tieren ließen sich intraoperativ keine anatomischen Veränderungen nachweisen, die Operation war im allgemeinen problemlos durchführbar.
Erhebliche Hautreaktionen mit Epidermolyse, Ulzerationen und Nekrosen mit sehr schlechter Heilungstendenz und in allen Fällen eine irreversible Alopezie im Bestrahlungsgebiet entwickelte sich bei den Tieren, die mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt worden waren. In zwei Fällen (16 + 17, Abb. 2.5.) waren diese Erscheinungen so stark, daß die Tiere vom Versuch ausgeschlossen wurden. Die Fälle 12 und 13 wurden bereits eine Woche nach Bestrahlung operiert, bei der Präparation des Situs fand sich eine starke ödematöse Durchtränkung der Gefäßwand und des umliegenden Bindegewebes, wodurch das Anlegen der Naht erschwert war. Nach 7 Monaten postoperativ entwickelte sich bei Fall 12 eine Hemiparese rechts, an der das Tier einige Tage später verstarb. Der Parallelfall 13 überlebte einen Monat und wurde arteriographiert.

3.1.2. Morphologie postoperativ

Bei der späteren Sektion der Ratten fanden sich, bedingt durch die Operation erhebliche Narbenzüge mit Verwachsungen im Bereich des Halsbindegewebes und eine narbige Auftreibung der Anastomose, unabhängig davon, ob jene durchgängig war oder nicht. In einzelnen Fällen kam es zu Narbenkontrakturen mit Einbeziehung des linken Vorderlaufs und zu dessen Funktionseinbuße; dies war bei der Durchführung der szintigraphischen Untersuchung hinderlich, weil sich die Tiere nicht so exakt lagern ließen. In zwei Fällen (3 + 8) aus dieser Gruppe kam es nach etwa 2 bis 3 Wochen postoperativ zur irreversiblen Hemiparese der rechten Seite. Die Unterbrechung des Blutstromes während der Gefäßnaht wurde in den meisten Fällen gut vertragen, hier bestehen offenbar große Kompensationskapazitäten. Die intraoperative Letalität kommt in erster Linie durch Vagusreizungen und Atemstillstand zustande.

3.1.3. Morphologie postoperativ und nach Radiotherapie (RT)

Bezüglich der makroskopischen pathologisch-anatomischen Veränderungen spielte es keine Rolle, ob die Tiere zuerst bestrahlt oder zuerst operiert worden waren, auch die Mortalität in beiden Gruppen war gleich hoch. Hierbei zeigte sich in Abhängigkeit von der Strahlendosis eine Kombination und Summation der oben beschriebenen Veränderungen, also Alopezie, Dermatitis unterschiedlichen Ausmaßes, fast immer eine narbige Kontraktur des linken Vorderlaufes, die durch die Dermatitis mit konsekutiver Fibrose stärker ausgeprägt war, als unter 3.1.2. beschrieben. Bei der Beobachtung der Tiere über längere Zeit (Beobachtungszeiten bis zu 13 Monaten) nahm diese Kontraktur ständig zu.

Die Arteria carotis zeigte bei der späteren Sektion zur Gewinnung der

histologischen Proben stärkere Verwachsungen der Anastomose mit den Strukturen der Halsgefäßscheide (N. vagus, V. jugularis int.) und der Muskulatur, die im Vergleich zur Gegenseite meist atrophisch war. Anders als bei den oben genannten Veränderungen entwickelten sich bei den primär operierten Tieren weniger häufig Hemiparesen der rechten Körperhälfte als bei den vorbestrahlten Tieren.

3.2. Szintigraphische Ergebnisse

Unerwähnt geblieben ist bisher die Untersuchung von fünf nicht behandelten Tieren; bei diesen sollte die zu erwartende Streuung der Meßwerte bei der Hirnperfusionsszintigraphie festgestellt werden. Die Ergebnisse dieses Normalkollektivs werden bei der Darstellung der einzelnen Parameter in den Schaubildern unter (A) vorangestellt.

Gruppe	Procedere	Nr. der Versuchstiere	Abb.Nr.
(A)	Normaltiere	-	-
(B)	nach Bestrahlung	14,15 (30 Gy),18,19, 20,21,22,23,24,25,26	2.5.
(C)	postoperativ	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11	2.4.
(D)	nach Bestrahlung und postoperativ	12,13 (40 Gy) 18,19,25,26 (20 Gy)	2.5.
(E_1)	postoperativ und nach Bestrahlung	2,4(30 Gy) 5,6,7,9(20 Gy)	2.4.
(E_2)	postoperativ und nach Bestrahlung	5,6,7 (20 Gy)	2.4.

3.2.1. Ankunftszeiten t_a (Abb. 3.1. und Tab. 3.1.)

In diesem Fall wurden aus den Ankunftszeiten in den einzelnen Gefäßprovinzen (proximale A. carotis, CAR; distale A. carotis, MCA; Hemispäre, HEM) die Differenz (linker Wert minus rechter Wert) berechnet und im Schaubild in Sekunden angegeben. Eine Abweichung von Null nach oben entspricht demzufolge einer früheren Ankunft der Aktivität auf der rechten Seite, analog nach unten einer früheren Ankunft links. Aus diesen Differenzen wurden Mittelwert und Standardabweichung ge-

bildet und ebenfalls im Schaubild angegeben.

3.2.2. Arterielle Phase t_{art} (Abb. 3.2. und Tab. 3.2.)

Die Meßwerte sind unverändert in das Schaubild eingetragen. Maßeinheit der Ordinate ist wie in 3.2.1. eine Sekunde.

3.2.3. Mittlere Transitzeit MTZ (Abb. 3.3. und Tab. 3.3.)

Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit kommen hier die Quotienten linke : rechte Seite der mittleren Transitzeit zur Darstellung. Gegenübergestellt werden hier die jeweiligen Werte aus der distalen A. carotis und den Hemisphären. Der Wert 1 auf der Ordinate bedeutet gleiche Dauer, ein Wert größer 1 eine relativ verlängerte Transitzeit auf der linken Seite.

3.2.4. Maximum und mittlerer Plateauwert (Abb. 3.4. und Tab. 3.4.)

Ebenfalls aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit sowie zur Ausschaltung von Fehlern, die sich aufgrund unterschiedlicher systemischer Kreislaufparameter (venöser flow, Herzzeitvolumen) und Aktivitätsdosen ergeben können, wurde der Quotient aus mittlerem Plateauwert dividiert durch Maximum, wie er vom Rechner bereits angegeben wird, im Schaubild eingezeichnet. Beide Parameter haben die Einheit Impulse/Sekunde/Bildeinheit. Das Schaubild zeigt diesen Quotienten im Seitenvergleich.

3.2.5. Maximumverhältnis, Mittlere Rate und Relative Perfusionsleistung (Abb. 3.5. und Tab. 3.5.)

Bei diesen Parametern werden vom Rechner nur die Quotienten re : li angegeben (vgl. 2.5. Seite 18 und 19). In diesem Falle bedeutet ein Wert größer 1 ein größeres Maximum bzw. eine höhere Mittlere Rate auf der rechten Seite.

Bei der relativen Perfusionsleistung lassen sich die rechnerermittelten Daten nicht ohne weiteres einer bestimmten Seite zuordnen, da der

Quotient aus beiden Flächen F_1 : F_2 immer auf die Seite bezogen wird, die als erste ihr Maximum erreicht. Dies kann aber nun sowohl die rechte als auch die linke Seite sein. Um nun bereits aus dem Verhältnis der Flächen zu erkennen, welche Seite relativ besser und eher perfundiert ist, wurde der Quotient F_1 : F_2 immer auf die rechte Seite bezogen (durch Bildung des Kehrwertes in den Fällen, bei denen die linke Seite zuerst ihr Maximum erreicht). Dadurch bedeutet auch hier ein Wert größer 1 eine bessere Perfusion der rechten Seite.

Die Tabelle 3.6. (S.34-38) zeigt eine Synopsis der Verläufe einiger ausgewählter Versuchstiere mit allen erhobenen szintigraphischen Daten.

Legende: x_m: Mittelwert, s: Standardabweichung

Tabelle 3.1.: Differenzen der Ankunftszeiten in Sekunden

Gruppe	A n=5	B n=8	C n=11	D n=4	E_1 n=6	E_2 n=3
CAR x_m	-0.08	0.2	0.22	-0.58	0.08	0.43
s	0.55	0.42	0.29	1.09	0.5	0.41
MCA x_m	0.14	-0.025	0.2	0.2	-0.23	-0.07
s	0.68	0.3	0.77	0.88	0.19	0.12
HEM x_m	-0.1	0.04	0.16	0	-0.03	0.03
s	0.1	0.8	0.77	0.08	0.7	0.12

Tabelle 3.2.: Arterielle Phase in Sekunden

Gruppe	A	B	C	D	E_1	E_2
li x_m	1.44	0.89	0.82	1.2	1.08	0.77
s	0.69	0.45	0.44	0.5	0.78	0.12
re x_m	1.5	0.74	0.94	1.25	1.18	1.13
s	0.7	0.36	0.8	0.51	1.18	0.45

Tabelle 3.3.: Seitenverhältnisse der Mittleren Transitzeiten

Gruppe	A	B	C	D	E_1	E_2
MCA x_m	1.37	1.03	1.18	1.0	1.25	0.98
s	0.57	0.23	0.24	0.25	0.36	0.09
HEM x_m	1.39	0.86	1.87	1.32	1.82	1.45
s	0.42	0.15	0.96	0.3	1.06	0.8

Tabelle 3.4. Quotienten aus Mittlerem Plateauwert und Maximum

Gruppe	A	B	C	D	E_1	E_2
li x_m	0.5	0.46	0.41	0.49	0.43	0.43
s	0.12	0.12	0.08	0.15	0.13	0.06
re x_m	0.42	0.44	0.32	0.46	0.41	0.4
s	0.08	0.13	0.09	0.12	0.1	0.1

Tabelle 3.5.1.: Maximumverhältnis

Gruppe	A n=6	B n=9	C n=11	D n=4	E_1 n=6	E_2 n=3
r/l x_m	1.11	1.05	1.18	1.13	1.05	1.15
s	0.14	0.13	0.14	0.19	0.13	0.04

Tabelle 3.5.2.: Mittlere Rate

Gruppe	A	B	C	D	E_1	E_2
r/l x_m	1.14	1.12	1.19	1.16	0.95	1.16
s	0.19	0.17	0.21	0.16	0.13	0.16

Tabelle 3.5.3.: Relative Perfusionsleistung

Gruppe	A	B	C	D	E_1	E_2
r/l x_m	1.1	1.12	1.21	1.0	1.06	1.22
s	0.123	0.27	0.16	0.18	0.25	0.025

Tabelle 3.5.4.: Zeitpunkte der Maxima

Gruppe	A	B	C	D	E_1	E_2
links	3	6	5	1	1	1
gleich	1	1	0	1	1	0
rechts	3	4	7	2	4	2

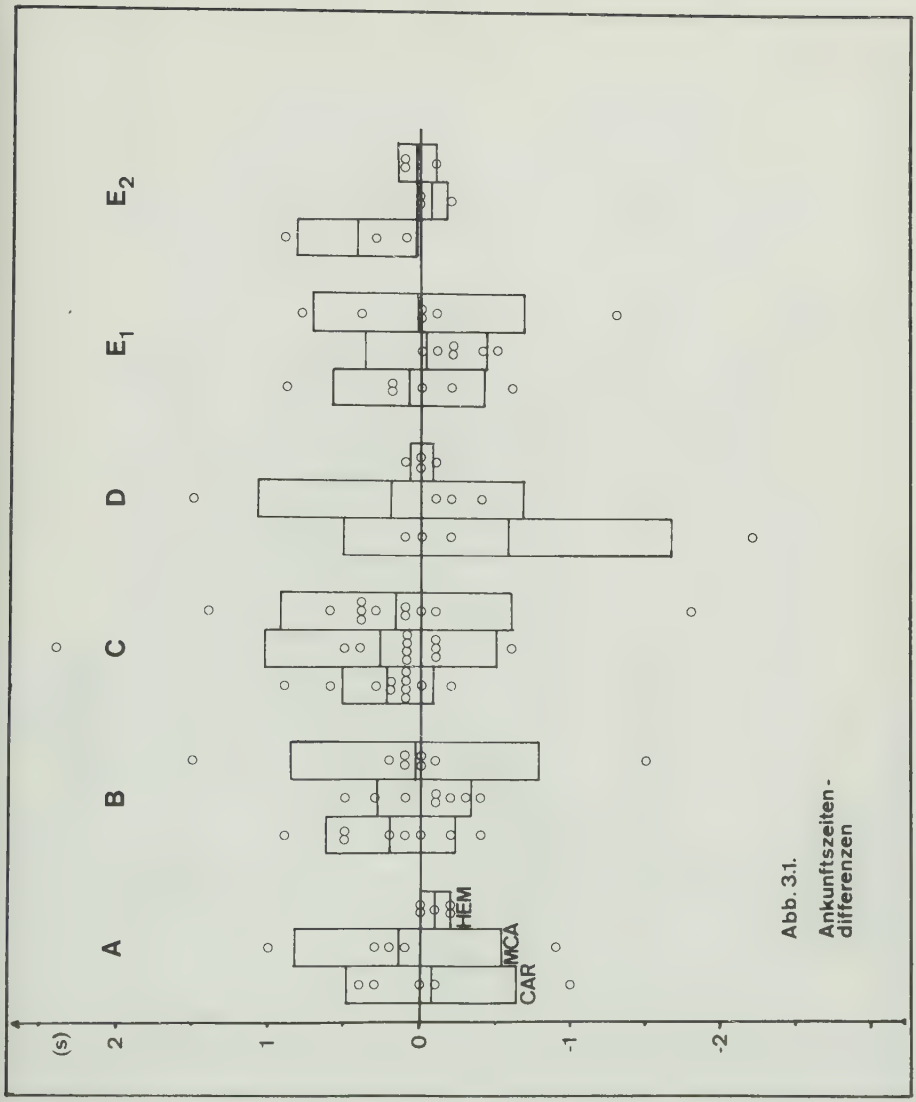

Abb. 3.1.
Ankunftszeiten-differenzen

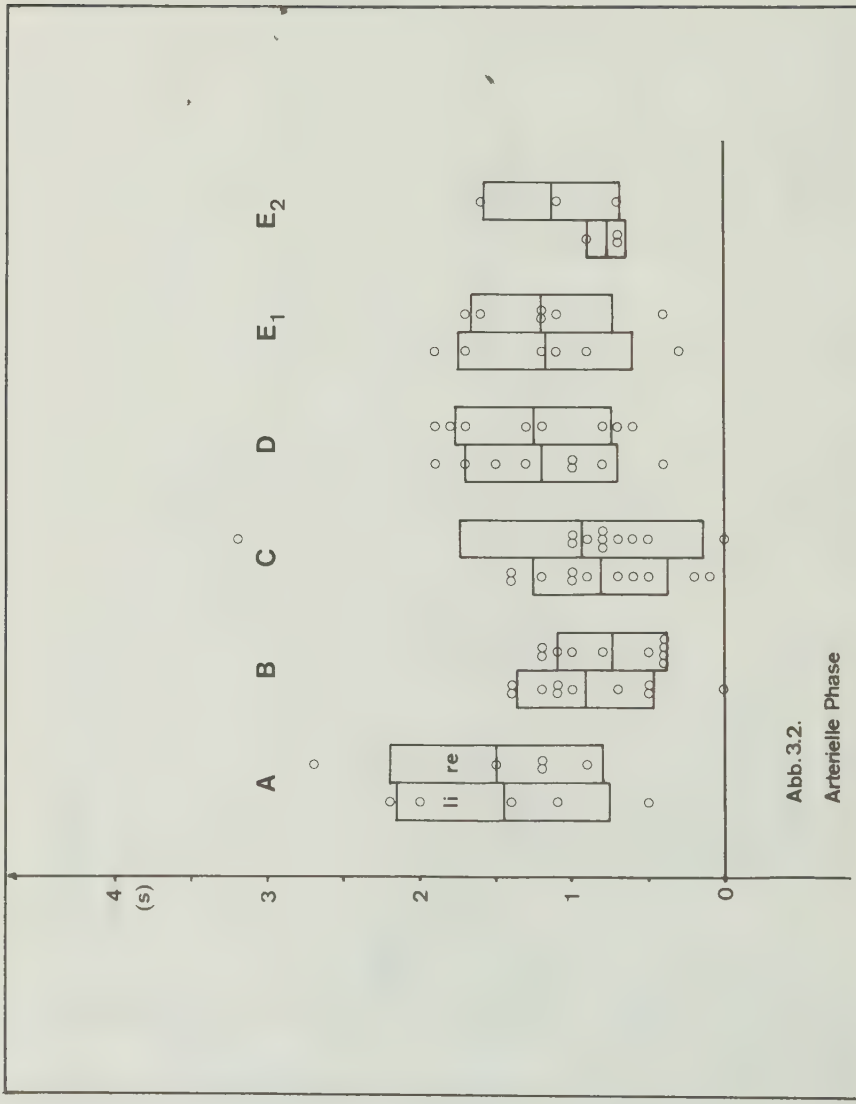

Abb.3.2.
Arterielle Phase

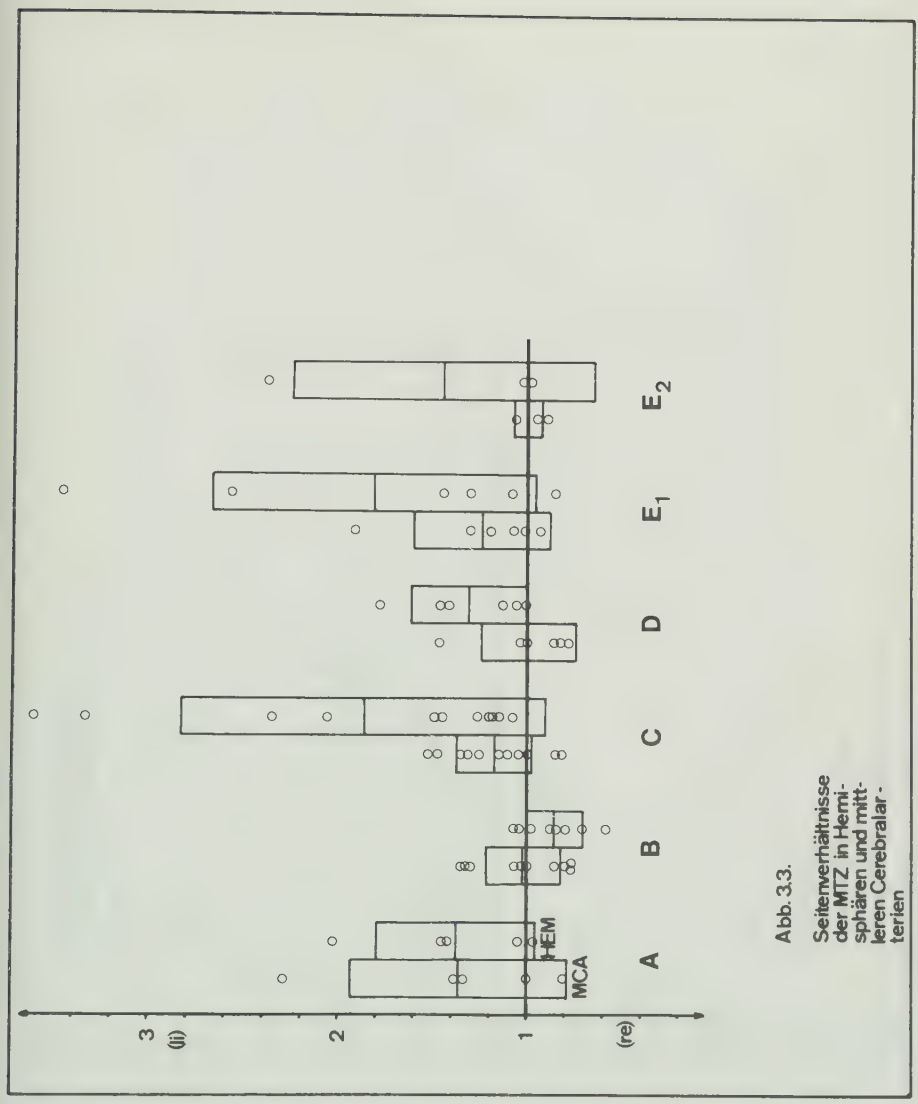

Abb. 3.3.

Seitenverhältnisse der MTZ in Hemisphären und mittleren Cerebralarterien

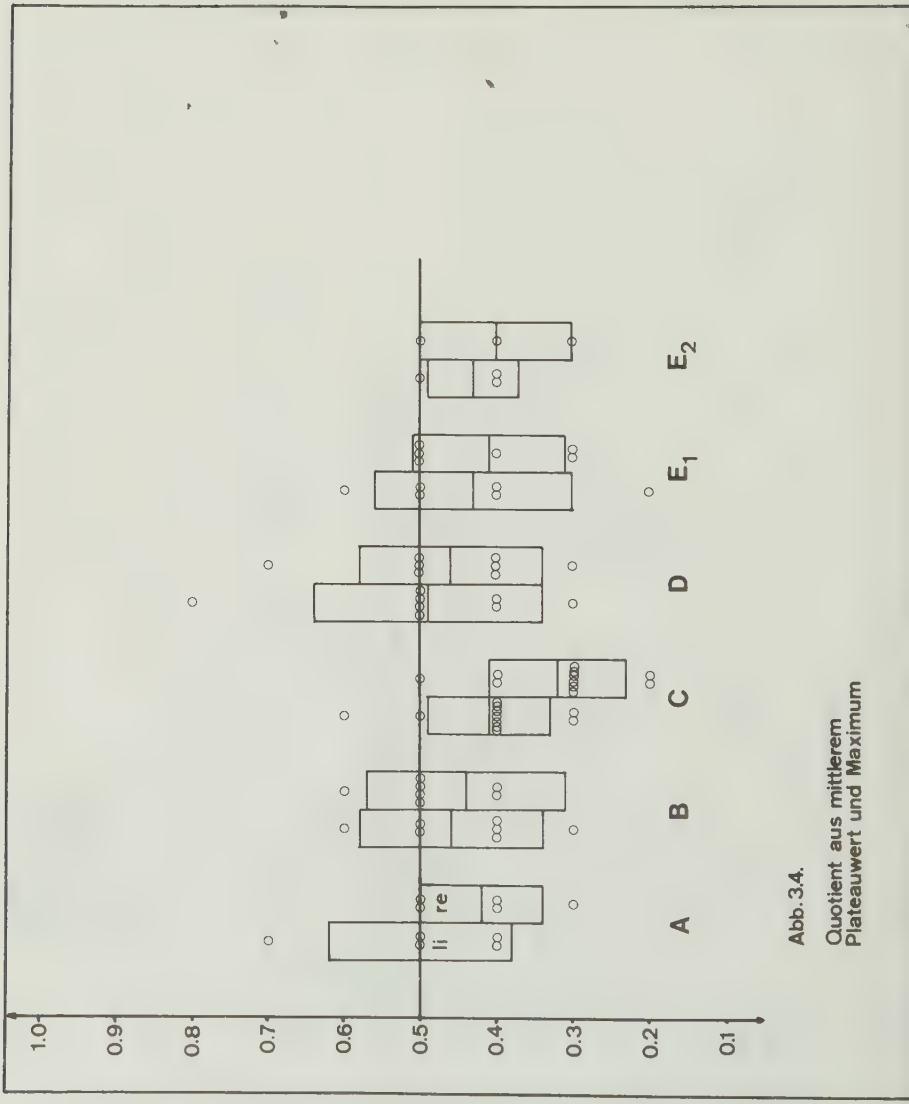

Abb.3.4.

Quotient aus mittlerem
Plateauwert und Maximum

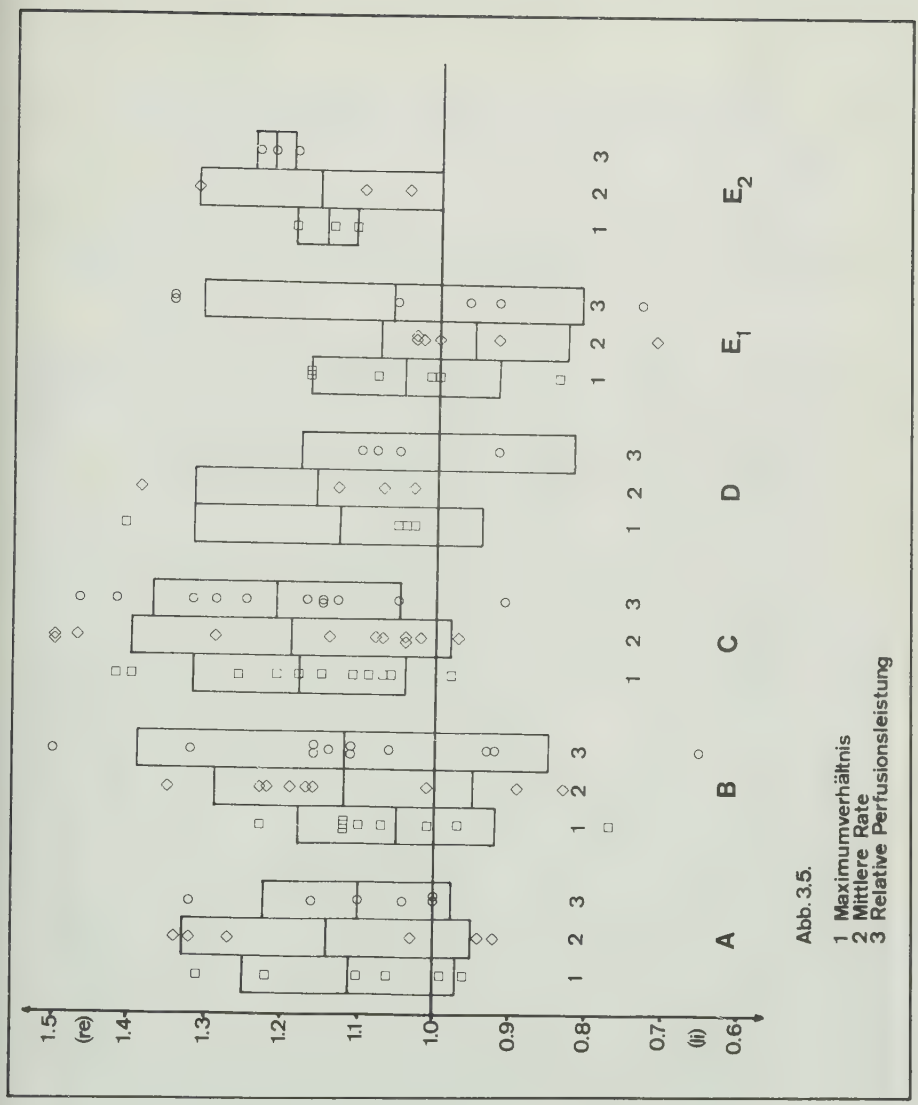

Abb. 3.5.

1 Maximumverhältnis
2 Mittlere Rate
3 Relative Perfusionsleistung

Tabelle 3.6. Kasuistiken ausgewählter Fälle -Hirnperfusion- -Relative Hirnperfusionsleistung-

dt_a			t_{art}		MTZ MCA		MTZ HEM		Maximum		Plateau		Quotient		Max.verh.	Mittl.Rate	Rel.Perf.	früheres
CAR	MCA	HEM	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	re/li	re/li	leistung	Maximum
Fall 2 postoperativ -C-																		
0.1	0.1	0	0.9	1.0	16.5	19.5	12.5	11.0	24.4	19.2	8.6	6.7	0.4	0.4	1.11	1.02	1.42	rechts
Fall 2 postoperativ und nach Bestrahlung -E_1-																		
0.2	0	0	0.9	1.1	20.5	20.0	19.5	5.5	4.1	4.6	2.0	1.5	0.5	0.3	1.08	0.92	1.06	---
Fall 4 postoperativ -C-																		
0.0	0.1	0.1	0.7	0.7	19.5	17.5	18.5	9.0	14.3	18.1	4.4	5.2	0.3	0.3	0.98	1.04	1.05	rechts
Fall 4 postoperativ und nach Bestrahlung -E_1-																		
0.9	-0.1	0.4	1.2	1.7	14.0	13.0	12.5	14.6	3.4	4.2	1.4	1.6	0.4	0.4	1.00	1.00	1.04	---
Fall 5 postoperativ -C-																		
0.1	-0.6	0.4	1.4	1.0	19.5	23.5	24.5	20.5	3.0	2.6	1.8	1.4	0.6	0.5	1.15	1.14	1.32	rechts
Fall 5 postoperativ und nach Bestrahlung -E_1-																		
0.2	-0.2	-1.3	0.3	1.2	27.5	23.0	31.5	24.0	7.8	7.7	4.8	4.2	0.6	0.5	0.84	0.71	0.73	rechts
Fall 5 postoperativ und nach Bestrahlung -E_2-																		
0.1	0	0.1	0.7	0.7	26.0	27.0	23.0	23.5	8.5	9.9	4.2	5.1	0.5	0.5	1.14	1.10	1.24	rechts

Tabelle 3.6. Kasuistiken ausgewählter Fälle (Forts.)

	-Hirnperfusion-														-Relative Hirnperfusionsleistung-			
dt_a			t_{art}		MTZ MCA		MTZ HEM		Maximum		Plateau		Quotient		Max.verh.	Mittl.Rate	Rel.Perf.	früheres
CAR	MCA	HEM	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	re/li	re/li	leistung	Maximum
Fall 6 postoperativ -C-																		
-0.2	-0.1	0.3	1.0	0.5	17.5	17.0	10.0	8.5	5.7	6.5	2.0	2.0	0.3	0.3	1.26	1.29	0.80	links
Fall 6 postoperativ und nach Bestrahlung -E_1-																		
-0.2	-0.4	-0.1	1.9	0.4	32.5	34.5	18.5	17.0	4.9	6.3	2.5	3.2	0.5	0.5	1.01	1.02	0.92	gleichz.
Fall 6 postoperativ und nach Bestrahlung -E_2-																		
0.3	-0.2	0.1	0.9	1.1	21.5	24.0	11.0	11.0	9.0	11.3	3.2	3.8	0.4	0.3	1.19	1.34	0.82	links
Fall 7 postoperativ -C-																		
0.3	0.5	0.4	0.2	0	17.5	13.0	18.0	12.0	2.6	3.5	1.1	1.2	0.4	0.3	1.21	1.47	0.87	links
Fall 7 postoperativ und nach Bestrahlung -E_1-																		
-0.6	-0.2	0.8	1.7	1.6	23.0	12.0	12.0	4.5	8.0	6.8	2.0	3.2	0.2	0.5	1.17	1.03	1.35	rechts
Fall 7 postoperativ und nach Bestrahlung -E_2-																		
0.9	0	-0.1	0.7	1.6	16.0	15.0	15.5	6.5	10.9	11.9	4.2	4.2	0.4	0.4	1.11	1.04	1.19	rechts

Tabelle 3.6. Kasuistiken ausgewählter Fälle (Forts.)

dt_a			t_{art}		-Hirnperfusion- MTZ MCA		MTZ HEM		Maximum		Plateau		Quotient		-Relative Hirnperfusionsleistung- Max.verh.	Mittl.Rate	Rel.Perf.	früheres
CAR	MCA	HEM	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	re/li	re/li	leistung	Maximum
Fall 9 postoperativ -C-																		
0.6	-0.1	-0.1	0.1	0.8	18.0	13.5	15.0	4.5	4.5	7.7	1.7	1.8	0.4	0.2	1.09	1.04	1.15	rechts
Fall 9 postoperativ und nach Bestrahlung -E_1-																		
0	-0.5	0	1.1	1.2	26.5	19.5	14.5	10.0	6.2	8.2	2.6	2.9	0.4	0.3	1.17	1.03	1.35	rechts
Fall 19 nach Bestrahlung -B-																		
0.5	-0.3	0	0.7	1.2	19.0	18.5	20.0	19.5	3.6	3.5	1.5	1.5	0.4	0.4	1.12	1.35	0.86	links
Fall 19 nach Bestrahlung und postoperativ -D- (Hemiparese rechts)																		
0.1	-0.2	0	1.7	1.9	28.0	19.0	9.0	8.5	13.8	15.2	4.4	4.8	0.3	0.3	1.41	1.39	0.72	gleichz.
Fall 25 nach Bestrahlung -B-																		
0.2	0.1	0	0.5	0.5	29.0	21.5	25.5	29.0	3.2	3.0	1.9	1.8	0.6	0.6	1.01	1.23	1.09	links
Fall 25 nach Bestrahlung und postoperativ -D-																		
-0.2	-0.1	0	1.0	0.7	14.5	17.5	21.0	18.5	9.0	10.0	4.3	5.1	0.5	0.5	1.05	1.03	1.05	links

Tabelle 3.6. Kasuistiken ausgewählter Fälle (Forts.) -Hirnperfusion- -Relative Hirnperfusionsleistung-

dt_a			t_{art}		MTZ MCA		MTZ HEM		Maximum		Plateau		Quotient		Max.verh.	Mittl.Rate	Rel.Perf.	früheres
CAR	MCA	HEM	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	re/li	re/li	leistung	Maximum
Fall 26 nach Bestrahlung -B-																		
0.9	-0.1	-0.1	1.4	0.4	28.0	21.5	27.0	25.5	7.8	8.5	2.3	4.3	0.3	0.5	1.12	1.17	0.94	links
Fall 26 nach Bestrahlung und postoperativ -D-																		
-2.2	-0.4	-0.1	1.3	1.2	42.5	41.0	42.0	41.0	7.3	11.5	5.9	7.9	0.8	0.7	1.03	1.07	1.10	rechts

3.3. Angiographische Befunde

Bei einem Normaltier und bei Fall 13 mißlang aus technischen Gründen die Arteriographie, so daß zur Beurteilung nur noch die Fälle 2, 4 und 15 sowie ein Normaltier zur Verfügung stehen.

3.3.1. Normaltier

Es liegen zwei p.a.- und eine a.p.-Aufnahme vor, die das Tier vom Becken bis zum Schädel abbilden. In beiden Techniken sind die Gefäße des Halses und des Thorax gut dargestellt, der Aortenbogen und der Abgang des Truncus brachiocephalicus bzw. der A. carotis und der A. subclavia links lassen sich gut beurteilen. Im weiteren Verlauf der Halsgefäße finden sich glatt begrenzte, gleich weite Lumina bis zur Carotisgabel. Die Aa. vertebrales sind ebenfalls in ihrem Verlauf vom Tr. thyreocervicalis durch die Halswirbelsäule zur Schädelbasis zu verfolgen und bds. unauffällig. Die Bildung des Circulus Willisi nach Eintritt der Gefäße in den Schädel ist ebenfalls ohne Unterbrechung des Kontrastmittels dargestellt. Ein Hinweis auf pathologische Veränderungen findet sich nicht. (Abb.3.6.)

3.3.2. Fall 2

Wegen der Projektion der linken A. carotis auf die Massa lateralis des ersten Halswirbels sind nur drei von sechs im a.p.-Strahlengang angefertigten Aufnahmen für den hier interessierenden Zweck brauchbar. Der Thorax stellt sich kontrastmittelgefüllt dar, die Halsarterien sind ab ihrem Austritt aus der oberen Thoraxapertur bis in den Schädel zu verfolgen. Die linke A. carotis zeigt ein gegenüber der rechten Seite etwas engeres Lumen, nach etwa 3 cm extrathorakalen Verlaufes stellt sich eine 1 mm lange Stenose dar, die das Lumen auf beihnahe 50% reduziert. Poststenotisch erscheint das Lumen im Vergleich zur Gegenseite eher erweitert. Der weitere intrakraniale Ge-

fäßverlauf ist nicht verändert. Bei der beschriebenen Stenose handelt es sich unzweifelhaft um die Anastomose, die prästenotische Lumenverengung ist möglicherweise projektionsbedingt. (Abb. 3.7.)

3.3.3. Fall 4

Es liegen drei Aufnahmen vor, zwei davon in p.a.-Projektion. Die Aorta abdominalis mit ihren Abgängen zu den parenchymatösen Organen, die Aorta thoracalis mit Aortenbogen, Bulbus und Abgang der Gefäße für die obere Extremität, Hals und Herzmuskel sind gut dargestellt. Die linke A. carotis weist ein erheblich reduziertes Lumen auf, was im Gegensatz zu Fall 2 nicht mit einem Artefakt erklärt werden kann. Ebenfalls 3 cm nach Austritt aus dem Thorax zeigt sich eine etwa 1,5 mm lange umschriebene Stenose, die das Lumen zusätzlich einengt. Auch hier ist davon auszugehen, daß diese Stenose durch die Anastomose verursacht wird. Der weitere intrakraniale Verlauf links kommt im Vergleich zur rechten Seite mit geringerem Lumen zur Darstellung. Die Aa. vertebrales weisen in ihrem cervikalen Verlauf ein enges Lumen auf, intrakranial können weder sie noch eine A. basilaris nachgewiesen werden. Ob die langstreckige Stenose der linken A. carotis Folge der Bestrahlung mit 30 Gy oder des operativen Eingriffes ist, läßt sich nicht abgrenzen. Hier wird möglicherweise die Histologie weiterhelfen können. (Abb. 3.8.)

3.3.4. Fall 15

Von fünf angefertigten Aufnahmen lassen sich zwei in a.p.-Projektion gut zur Beurteilung heranziehen (die lagerungsbedingte Projektion der Halsgefäße auf die HWS macht Probeaufnahmen unumgänglich). Auch in diesem Fall (RT mit 30 Gy) stellen sich Bauch- und Brustaorta mit den von ihnen versorgten parenchymatösen Organen gut dar, der linke Ventrikel erscheint kontrastmittelgefüllt, retrograd füllen sich auch

die Lungenvenen bis in die Peripherie. Die Gefäße des Halses und der oberen Extremität haben einen regelrechten Abgang aus dem Aortenbogen, die Aa. carotides sind bds. sehr kaliberstark. Umschriebene oder langstreckige Stenosen sind nicht nachweisbar. Die Aa. vertebrales kommen ebenfalls kaliberstark zur Darstellung, ihr intrakranieller Zusammenfluß zur A. basilaris und deren weiterer Verlauf ist gut erkennbar. Pathologische Veränderungen liegen nicht vor. (Abb. 3.9.)

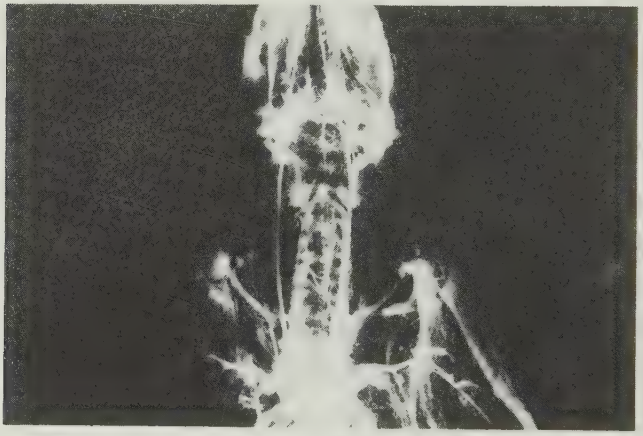

Abbildung 3.6.

Normaltier

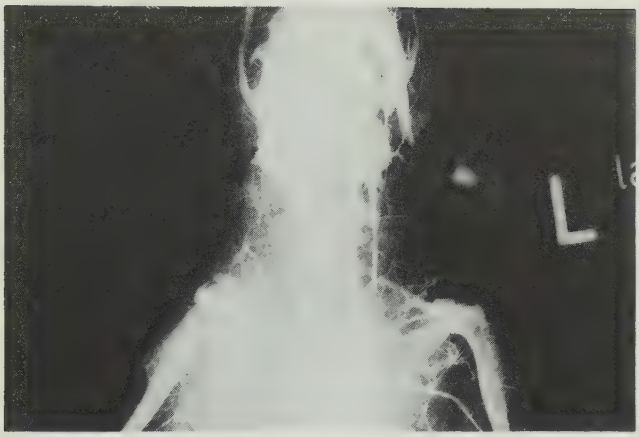

Abbildung 3.7.

Fall 2

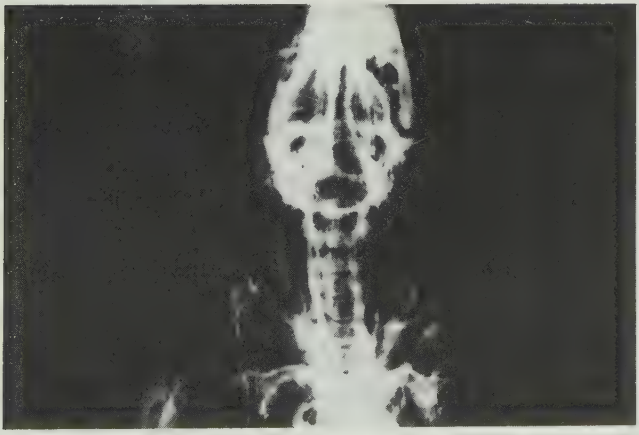

Abbildung 3.8.

Fall 4

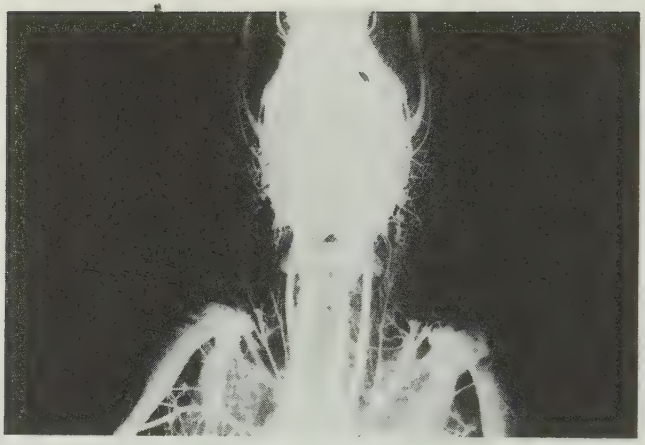

Abbildung 3.9.

Fall 15

4. Diskussion

Untersuchungen über die Reaktion verschiedener Gewebe auf die Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen liegen seit dem Beginn dieses Jahrhunderts vor (BAERMANN und LINSER, 1904; WOLBACH,1909). Eine Renaissance erlebte die Erforschung der strahlenbedingten Gefäßveränderungen seit den Vierziger Jahren vor allem in den Vereinigten Staaten (WARREN, 1942; LEACH, 1943) nicht zuletzt aufgrund der zunehmenden Strahlenbelastung durch die vermehrte Nutzung der Kernkraft. Hierbei stand die Beschreibung der Morphologie ganz im Vordergrund des Interesses. Neuere Untersuchungen beschäftigen sich vermehrt mit Phänomenen, die im Moment der Strahleneinwirkung selbst auftreten. Hierbei wurde eine Dilatation der Gefäße (D.J.SMITH, 1961) und eine erhöhte Permeabilität der Kapillarwand (CALI und VERGA, 1960) beschrieben. In der Frühphase nach der Strahlenwirkung ist mit einer Gefügedilatation zu rechnen, die durch die Fragmentation der elastischen Fasern in der Lamina elastica interna und der Media (C.SMITH und LOEWENTHAL, 1950; CASARETT 1980) und durch die Depolymerisaton der Hyaluronsäure der Bindegewebsgrundsubstanz durch die Entstehung freier Radikale (Ionisierung) (CAPUTO, 1957) zustande kommt. In der Folge wird das durch die erhöhte Permeabilität entstehende Ödem der Intima und Media nach und nach bindegewebig organisiert; der Endzustand ist eine Fibrose mit zunehmender Starre und Lumenreduktion, im Extremfall kommt es zu spangenartigen Verkalkungsbezirken im Sinne einer Mönckeberg-Arteriosklerose (BERDJIS, 1960). Von diesen morphologisch faßbaren Alterationen hängt letztlich auch die Funktion des Gefäßes ab.

Die Unterbrechung der Kontinuität der Gefäßwand und die reparativen Vorgänge mit der bindegewebigen Überbrückung der Anastomose führen

auch bei lege artis durchgeführter und komplikationslos verheilter Anastomose zu einer ringförmigen funktionellen Stenose, in deren Bereich die ungestörte Ausbreitung der Druckwelle gestört wird. Dies zeigt sich in einem verlangsamten Einstrom mit einer Verzögerung der Maxima und einer Verlängerung der Mittleren Transitzeiten, vor allem in den Hemisphären, da dort die Versorgung durch die kontralaterale Seite über den circulus arteriosus möglich ist. Auch das re-li Verhältnis der Maxima, der Mittleren Rate und die Relative Perfusionsleistung tendieren nach der Operation von der operierten Seite weg. Nach der Bestrahlung des operierten Gebietes scheint dieser Effekt vorübergehend reversibel zu sein, es zeigt sich eine geringere Tendenz zur Betonung der gesunden, nicht operierten Seite, die sich aber in der Nachuntersuchung nicht mehr zeigen läßt.

Die Bestrahlung des Gefäßbettes allein hat im allgemeinen zunächst nur geringe hämodynamische Auswirkungen, die Mittleren Transitzeiten der Hemisphären sind auf der bestrahlten Seite etwas verkürzt. Die übrigen Parameter, vor allem die Relative Perfusionsleistung sind angesichts der großen Streubreite schon im unbehandelten Kollektiv nicht eindeutig verwertbar. Die zusätzlich durchgeführte Operation zeigte bei den vorbestrahlten Tieren keinen so ausgeprägten Effekt auf die Mittlere Transitzeit wie dies bei den primär operierten Tieren zu beobachten war.

Die Aussagekraft der Radionuklidangiographie ist von BÖLL et al. 1984 an einem Kollektiv von Patienten mit reversiblen und klinisch manifesten zerebralen Durchblutungsstörungen (TIA, PRIND, completed stroke) durch Relativbestimmung von Hemisphärenperfusion und -durchblutung mittels ^{99m}Tc-DPTA und ^{133}Xe-Gas untersucht worden. Die dabei relevanten Parameter (Verzögerung bzw. Verminderung der

Aktivitätsanflutung bzw. -verteilung) wurden herausgestellt und mit dem Schweregrad der zerbrovaskulären Erkrankung korreliert.

Die Empfindlichkeit der Radionuklidangiographie wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (angiographische bzw. computertomographische Gegenkontrolle): 96% beim completed stroke (CS) und 44% bei der TIA (BÖLL et al. 1976), 75% beim CS und 53% bei der TIA (FISH et al. 1973) (Angaben bei RAMRATH et al. 1980).

Ein kritischer Vergleich verschiedener Verfahren zur quantitativen rechnergestützten Auswertung der bei der dynamischen Hirnszintigraphie erhobenen Kurvenverläufe findet sich bei MERGENTHALER (1979). Hier werden auch die teilweise differierenden Normalwerte für die "mean transit time" gegenübergestellt sowie Fehlermöglichkeiten aufgezeigt, die ihren Ursprung bei der Auswertung nicht ideal verlaufender Kurven haben. Dabei wurde auch ein Kollektiv gesunder Probanden untersucht und die erhobenen Werte mit denen "sicher pathologischer Hirnstudien" verglichen.

Eine direkte Übernahme der in diesen Studien getroffenen Aussagen läßt sich angesichts der anderen anatomischen Verhältnisse beim Versuchstier nicht vertreten, insbesondere werden Ankunftszeiten, Transitzeiten und die Dauer der arteriellen Phase aufgrund der erheblichen Größenunterschiede nicht zu vergleichen sein. Aussagen zu Seitenverhältnissen von Maxima und Mittleren Raten sowie zur Relativen Perfusionsleistung sind eher vergleichbar. Eine verbindliche Standardisierung der Normalwerte bei der Ratte liegt noch nicht vor, für die intraindividuelle Beurteilung sind aber mehr die Rechts-Links-Verhältnisse, weniger die Absolutwerte der einzelnen Parameter von Bedeutung.

Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß die intra- und postopera-

tive Letalität, vor allem der älteren Tiere, die wohl auf die reduzierte Fähigkeit des Gefäßsystems, einen Kollateralkreislauf auszubauen zurückzuführen ist, möglicherweise eine positive Selektion in dem Sinne ist, daß der Nachweis einer ausgeprägten Anastomoseninsuffizienz gar nicht geführt werden kann, weil diese Tiere vorzeitig an den Folgen ihrer vaskulären Störungen sterben und damit nicht mehr zur szintigraphischen Untersuchung zur Verfügung stehen.

Daher wird für zukünftige Untersuchungen dieser Art die Verwendung einer Gefäßprovinz empfohlen, die paarig angelegt ist, gleichmäßig perfundiert wird, chirurgisch leicht erreichbar ist und in deren Stromgebiet sich keine lebenswichtigen Organe befinden.

Ein weiterer Faktor, der die Aussagefähigkeit der Ergebnisse einschränkt, ist die geringe Anzahl an Versuchstieren. Hierdurch sind differenzierte statistische Betrachtungen kaum möglich, es wurde daher bei der Darstellung der szintigraphischen Ergebnisse bewußt auf weitergehende Berechnungen verzichtet.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung kann gesagt werden, daß die Transplantation mittels Mikroanastomose in vorbestrahltes Gebiet nicht kontraindiziert ist, jedoch wirken sich allgemeine Gefäßprozesse, Neigung zu Thrombosen, venöse Abflußbehinderung und der Einfluß vasoaktiver Substanzen wahrscheinlich limitierend auf die Prognose solcher Transplantationen, wie sie zunehmend in der klinischen Routine Eingang finden, aus und stellen möglicherweise schon per se eine Kontraindikation für die Mikroanastomose dar.

An dieser Stelle sei noch einmal auf die histologische und elektronenmikroskopische Untersuchung der in diesem Versuch gewonnenen Gefäßpräparate hingewiesen (HILLER, P., in Vorbereitung).

5. Zusammenfassung

Bei 11 Ratten wurde nach mikrochirurgischer Anastomose der linken Arteria carotis sowie nach Bestrahlung des betroffenen Gefäßabschnittes dynamische Hirnperfusionsszintigraphien angefertigt, bei 15 Tieren wurde umgekehrt verfahren: zunächst Bestrahlung mit 20 bis 40 Gray, im Abstand von etwa 8 Wochen Szintigraphie, danach Mikroanastomose der Arteria carotis und anschließend wieder nuklearmedizinische Untersuchung mit der Fragestellung, ob die freie Transplantation von Gewebe mit einem mikrochirurgischen Gefäßanschluß in ein vorbestrahltes Gebiet (z.B. nach Tumorresektion mit vorheriger Strahlentherapie im Bereich des Unterkiefers als Defektdeckung nach Hemimandibulektomie) durch die absehbaren Folgen der Radiatio kontraindiziert ist. Bei dieser Untersuchung wird den Versuchstieren ^{99m}Tc-markiertes Zinnkolloid intravenös injiziert und die durchblutungsabhängige Aktivitätsverteilung im Bereich der Halsgefäße und des Gehirns mit einer Gammakamera über 37 Sekunden aufgezeichnet und auf Magnetplatten gespeichert. Diese "Bilderserie" wird computerunterstützt in Zeit-Aktivitätskurven der drei interessierenden Gefäßprovinzen (proximale und distale Arteria carotis und Hirnhemisphären) umgeformt und nach verschiedenen Parametern ausgewertet: Ankunftszeiten, Arterielle Phase, Mittlere Transitzeit, Mittlerer Plateauwert und Maximum im Seitenvergleich und das Verhältnis der Maxima, der Mittleren Raten und der Relativen Hirnperfusionsleistung. Zusätzlich wurde der klinische Verlauf beobachtet und am Ende des Beobachtungszeitraumes, der bis zu 13 Monaten andauerte, bei einigen Tieren Angiographien der Halsgefäße angefertigt und bei 14 Tieren die Aa. carotides zur histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung entnommen.

Bei der Angiographie zeigte sich, daß die Anastomosen durchgängig

waren, wenn auch mit einer deutlichen kurzstreckigen Einschnürung des Lumens. Die Bestrahlung mit 30 Gy alleine hinterließ jedoch keine radiologisch faßbare Spur.

In der Literatur sind nach der Einwirkung ionisierender Strahlen eine Dilatation, eine erhöhte Permeabilität der Kapillarwand der vasa vasorum mit Intimaödem, eine Gefügedilatation durch Fragmentation der elastischen Fasern und durch Depolymerisation der Hyaluronsäure in der Bindegewebsgrundsubstanz, später eine Fibrose und als Endzustand eine Mönckeberg-Arteriosklerose beschrieben.

Im vorliegenden Versuch konnte szintigraphisch eine Beschleunigung der Mittleren Transitzeit nach der Bestrahlung auf der betroffenen Seite nachgewiesen werden, nach der Anastomose des bestrahlten Gefäßes wurden keine so ausgeprägten Veränderungen der übrigen Parameter beobachtet, wie es bei den primär operierten Tieren der Fall war. Die Ergebnisse nach der Bestrahlung dieses Kollektives lassen einen vorübergehenden günstigen Effekt auf die Funktion vermuten.

Die Anzahl der untersuchten Tiere ist jedoch zu gering um mit dieser Untersuchung einen statistischen Beweis zu führen und durch die Verwendung der A. carotis als "Versuchsobjekt" lassen sich stärkere Verschlüsse vermutlich nicht nachweisen, weil die Tiere meist vor der szintigraphischen Untersuchung am apoplektischen Insult versterben.

Insgesamt kann man aber sagen, daß eine Kontraindikation gegen freie Transplantate mit mikrochirurgischem Gefäßanschluß nicht generell besteht, sicher entscheiden allgemeine Gefäßprozesse, Neigung zu thrombotischen Verschlüssen, venöse Abflußbehinderungen und vasoaktive Substanzen wie Nikotin mit über das Schicksal des Transplantates.

6. Literaturverzeichnis

1. ACLAND, R.: New Instruments for Microvascular Surgery, Brit. J. Surgery, 59, 181 (1972)

2. BAERMANN, G., LINSER, P.: Münchner Med.Wschr. 51, 996 (1904)

3. BERDJIS, C. C.: Cardiovascular System and Radiation, late effects of X-rays on the arteries of the adult rat, Strahlentherapie 112, 595-603 (1960)

4. BIEMER, E., DUSPIVA,W.: Rekonstruktive Mikrogefäßchirurgie, Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 18-28 (1980)

5. BÖLL, U., TONGENDORFF, J., ROTHE, R., FISCHER, K.: Results of serial scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate in comparison with angiography and computerized tomography in cerebrovascular disease. In: Cranial Computerized Tomography (Eds. E. Kazner and W. Lanksch) Berlin, Heidelberg, New-York, Springer, 289 - 304 (1976)

6. BÖLL, U., KLEINHANS, E., SCHMIEDECK, P., MOSER, E. A., EINHÄUPL, K.: Relativbestimmug von Hemisphärenperfusion und Hemisphärendurchblutung, Nukl. Med. 23, 247 - 252 (1984)

7. CALI, A., VERGA, V.: Über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Permeabilität der Kapillaren (Studium des Mesenteriums von Rana esculenta), Strahlentherapie, 112, 604-607 (1960)

8. CAPUTO, A.: Depolymerisation of Hyaluronic Acid by X-Rays, Nature, 179, 1133 (1957)

9. CASARETT, G. W.: Blood vessels (IV), in: Radiation Histopathology II, Baltimore, CRC Press, 45-49 (1980)

10. COBBETT, J. R.: Small vessel anastomoses, Brit. J. Plast. Surg. 20, 16 (1967)

11. ELLIS, F.: The relationship of biological effect to dose time fractionation factors in radiotherapy, in: Current topies in radiation research, Vol. 4, Hrsg: Ebert and Howard, Amsterdam, North Holland Publishing Company, 357-397 (1968)

12. FISH, M. B., BARNES, B., POLLYCOVE, M.: Cranial szintigraphic blood flow defects in arteriographically proven cerebrovascular disease, J. nukl. Med 14, 558 - 564 (1973)

13. HILLER, P.: Histologische und elektronenoptische Untersuchungen der Arteria carotis der Ratte nach Bestrahlung und mikrochirurgischer Anastomose, Inaugural-Dissertation, Tübingen, in Vorbereitung

14. HÖLTJE, W.-J.: Die freie Fettgewebstransplantation mit mikrochirurgischer Gefäßanastomose im Tierexperiment, Berlin, Quintessenz-Verlag, 26-30 (1980)

15. LEACH, J.: Some of the effects of Roentgen irradiation on the cardiovascular system, Am. J. of Roentgenology, 50, 414 (1943)

16. LINDNER, H., BREIT, A.: Strahlentherapie von Tumoren des Oropharynx und der Mundhöhle, in: Verh. Dtsch. Krebs Ges. Stuttgart-New York, Gustav Fischer Verlag, 4, 373-383 (1983)

17. MERGENTHALER, H.-G.: Quantitative Auswertung von dynamischen Hirnszintigrammen nach i.v. Applikation von $^{99m}TcO_4^-$ - ein Rechner-Programm für die Routineauswertung mit Ergebnissen. Inaugural-Dissertation Tübingen (1979)

18. PHILIPS NPS: C.H.F. Müller Unternehmensbereich der Philips GmbH: Hirnperfusion im Seitenvergleich 1/8-1/9 Relative Hirnperfusionsleistung 1/10-1/11 Methodenbeschreibung 3/1-3/3, 9/1-9/3 (1980)

19. RAMRATH, B., SCHNEIDER, P., HAAS, J. P.: Zur Wertigkeit computerunterstützter Auswerteverfahren der zerebralen Serienszintigraphie (Radionuklidangiographie), Nukl. Med. 19, 232 - 238 (1980)

20. REVERS, C. E., HASMANN, A.: A table for the comparison of commonly-used fractionation schemes in radiotherapy, Brit. J. of Radiology 48, 1023-1024 (1975)

21. RIEDIGER, D.: Mikrochirurgische Weichgewebstransplantation in die Gesichtsregion. Experiment und Klinik, München Wien, Carl Hanser Verlag, 25-30, 102, 118, 130 (1983)

22. RIEDIGER, D., SCHWENZER, N.: Die Transplantation eines Haut-Fett-Lappens aus der Leiste mit mikrochirurgischem Gefäßanschluß im vorbestrahlten Wangenbereich, Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 4, 233 (1980)

23. SMITH, C., LOEWENTHAL, L. A.: A study of elastic arteries in irradiated mice of different ages, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 75, 859 (1950)

24. SMITH, D. J.: Effects of radiation on isolated surviving arteries and their vasa vasorum, Am. J. of Physiology 201, 901-904 (1961)

25. SPIESSL, B.: Die Unterkieferresektion bei Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx aus der Sicht des Kieferchirurgen, in: Verh. Dtsch. Krebs Ges. Stuttgart-New York, Gustav Fischer Verlag, 4, 325-327 (1983)

26. WALTER, C.: Plastische Rekonstruktion von Operationsdefekten, in: Verh. Dtsch. Krebs Ges. Stuttgart-New York, Gustav Fischer Verlag, 4, 329-332 (1983)

27. WARREN, S. L.: Effects of radiation on normal tissue, IV. Cardiovascular system, Arch. Path. 34, 1070-1078 (1942)

28. WOLBACH, S. B.: J. Med. Research 21, 415 (1909)

7. Lebenslauf

Am 5. August 1958 wurde ich, Thomas Brosch als erstes Kind des Facharztes für Chirurgie Dr. med. Alfred Josef Brosch und seiner Ehefrau Edith, geb. Hahn in Ulm / Donau geboren.

Nach dem Besuch der Spitalhofschule in Ulm von April 1965 bis Juli 1968, trat ich am 9. September in das Kepler-Gymnasium in Ulm ein, wo ich am 10. Mai 1977 das Abitur ablegte.

Anschließend wurde ich Soldat, meine Dienstzeit verbrachte ich als Sanitätssoldat im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Pflegedienst verschiedener Abteilungen. Nach dem Ausscheiden aus der Bundeswehr am 30.6. 1979 begann ich am 1. Oktober 1979 eine Ausbildung zum Krankengymnasten an der Rudolf-Klapp-Schule der Philipps-Universität in Marburg / Lahn, die ich jedoch nach Erhalt eines Studienplatzes im Fach Medizin im Wintersemester 1980/81 abbrechen mußte. Nach dem ersten Semester, das ich in Marburg verbrachte, wechselte ich zum Sommersemester 1981 an die Universität Tübingen. Dort bestand ich im August 1982 die Ärztliche Vorprüfung, im August 1983 den Ersten Abschnitt und im August 1985 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Das Praktische Jahr leistete ich vom 14. Oktober 1985 bis zum 12. September 1986 am Bürgerhospital in Stuttgart mit dem Wahlfach Neurologie ab. Den mündlichen Teil des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 4. November 1986 in Stuttgart.